



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tumores da Laringe: O desafio terapêutico

Jéssica Catarina Quinteiro Rodrigues



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tumores da Laringe: O desafio terapêutico

Jéssica Catarina Quinteiro Rodrigues

Orientado por:

Dr. Marco Simão

Maio'2019

“Medicina é a arte da incerteza e a ciência da probabilidade.”

(William Osler)

Resumo

Os tumores da laringe, apesar de raros globalmente, são os tumores mais frequentes na cabeça e pescoço e os segundos tumores mais frequentes da via aérea. Tendo em conta a sua localização podem dividir-se em tumores supraglóticos, glóticos e infraglóticos, sendo que cada um destes grupos tem estadiamento diferente e formas de tratamento distintas.

Devido à função da laringe na fonação, respiração e protecção da deglutição, cada vez mais se tem optado por tratamentos conservadores de órgão em detrimento da laringectomia total, numa tentativa de preservar as suas funções. Enquanto que esta opção é globalmente aceite para tumores em estadios iniciais, em relação a tumores localmente avançados existe alguma controvérsia sobre qual a estratégia terapêutica a aplicar.

Este trabalho teve como objectivo fazer uma revisão da literatura acerca das diferentes modalidades terapêuticas que têm vindo a ser usadas nos tumores da laringe e suas indicações e compreender até que ponto é possível optar pelos tratamentos de preservação de órgão sem que isso comprometa o resultado oncológico.

Concluiu-se que é no caso de tumores localmente avançados e no caso de recorrência tumoral após tratamento conservador que a laringectomia total continua a ser a principal arma terapêutica porque as outras opções são muitas vezes incapazes de controlar o tumor localmente, apesar de ter alta morbilidade. Contudo, existem várias ferramentas para a reconstrução vocal numa tentativa de melhorar a qualidade de vida dos doentes.

No geral, e apesar de muito se ter estudado sobre estes tumores, nenhuma das opções terapêuticas é perfeita e é por isso importante a existência de normas de orientação clínica que devem, no entanto, ser adaptadas a cada caso, com o recurso a uma equipa multidisciplinar que avalie não só questões tumorais como também o doente como um todo, envolvendo-o no processo de tomada de decisão.

Palavras chave: Tumores laríngeos, Estadiamento, Tratamento, Preservação de órgão, Reconstrução vocal

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Abstract

Laryngeal tumors, although globally rare, are the most common tumors of the head and neck region and the second most common tumors of the airway. According to their localization, they can be divided in supraglottic, glottic and infraglottic tumors, and each one of these groups has different staging and distinct ways of treatment.

Because of the laryngeal function in phonation, respiration and swallowing protection, there has been an increasing trend to use larynx-preservation strategies instead of total laryngectomy in an attempt to preserve its function. Although this option is globally accepted for initial stage tumors, for late stage tumors there is some controversy about which therapeutic strategy is the best.

This paper had the aim of doing a literature review about the different therapeutic modalities that have been used in laryngeal tumors and its indications and understanding when it is possible to opt for larynx-preservation therapies without compromise the oncological result.

It had been concluded that it is in locally advanced tumors and in cases of tumor recurrence after conservative treatment that total laryngectomy continues to be the main therapeutic weapon because other options are incapable of controlling the tumor many times, although it has high morbidity. However, there are some tools that are able to improve the life quality of the patients, like the introduction of vocal reconstruction techniques.

In general and despite a lot of studies about these tumors, none of the therapeutic options is perfect and because of that is important the existence of clinical orientation documents. These documents, however, should be adapted to each case by a multidisciplinary team that pays attention to tumor-related issues as well as to the patients as a whole, making them involved in the decision-making process.

Key words: Laryngeal tumors, Staging, Treatment, Organ Preservation, Vocal Reconstruction

Índice

| | |
|---|-----------|
| Resumo | 2 |
| Índice e legenda de quadros e figuras | 6 |
| Quadros | 6 |
| Figuras | 6 |
| Abreviaturas..... | 8 |
| Introdução | 9 |
| Considerações anatômicas e fisiológicas sobre a laringe | 10 |
| Epidemiologia dos tumores da laringe | 14 |
| Grupos anatômicos dos tumores da laringe | 15 |
| Histopatologia dos tumores da laringe | 17 |
| Estadiamento dos tumores da laringe | 19 |
| Perspectiva histórica do tratamento dos tumores da laringe | 23 |
| Considerações terapêuticas gerais..... | 24 |
| Opções de tratamento por localização e estadio | 25 |
| Tumores glóticos em estadios iniciais (T1 e T2, N0, M0) | 26 |
| Tumores supraglóticos em estadios iniciais (T1 e T2, N0, M0) | 26 |
| Tumores glóticos e supraglóticos localmente avançados (T3 e T4) | 27 |
| Tumores infraglóticos (T1-4) | 29 |
| Tumores com metastização ganglionar (T1-4, N1-3, M0) | 30 |
| Tumores com metastização à distância (T1-4, N0-3, M1) | 30 |
| Imunoterapia..... | 32 |
| Técnicas cirúrgicas..... | 32 |
| Corpectomia | 32 |
| Laringofissura com Corpectomia | 33 |
| Laringectomia Frontal | 33 |
| Laringectomia Fronto-Lateral | 33 |
| Hemilaringectomia | 34 |
| Laringectomia supraglótica..... | 34 |

| | |
|--|-----------|
| Laringectomia Parcial Supracricoideia | 34 |
| Laringectomia Subtotal..... | 35 |
| Laringectomia Total..... | 35 |
| Efeitos adversos dos tratamentos | 35 |
| Recorrência tumoral após tratamento | 36 |
| Reconstrução da capacidade vocal após laringectomia | 37 |
| Tratamento dos tumores da laringe em Portugal | 39 |
| Conclusão | 42 |
| Agradecimentos..... | 44 |
| Bibliografia..... | 45 |
| Anexos | 51 |
| Anexo 1 | 51 |
| Anexo 2 | 51 |
| Anexo 3 | 52 |
| Anexo 4..... | 52 |
| Anexo 5 | 53 |

Índice e legenda de quadros e figuras

Quadros

| | |
|--|----|
| Quadro 1- Estadiamento TNM dos Tumores Primários da Laringe (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017</i>) ^[1] | 19 |
| Quadro 2- Estádios dos Tumores Primários da Laringe (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017</i>) ^[1] | 22 |
| Quadro 3- Tratamento dos Tumores Primários da Laringe adaptado ao estadiamento TNM (adaptado de <i>Tratamento dos Tumores Malignos da Laringe e Hipofaringe, 2015</i>) ^[2] | 39 |
| Quadro 4- Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica (adaptado de <i>Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention, 2015</i>) ^[3] | 51 |
| Quadro 5- Sistema TNM baseado nos tempos de classificação (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017</i>) ^[1] | 51 |
| Quadro 6- Escalada terapêutica analgésica em três degraus (adaptado de <i>WHO cancer pain relief programme, 1988</i>) ^[4] | 52 |
| Quadro 7- Graus de diferenciação tumoral nos tumores da laringe (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017</i>) ^[1] | 52 |
| Quadro 8- Graus de Recomendação e Níveis de Evidência adotados pela DGS (adaptado de <i>Recommendations for Guidelines Production, 2010</i>) ^[5] | 53 |

Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1- Cartilagens da Laringe, vista anterior (adaptado de <i>Atlas of Human Anatomy, 2010</i>) ^[6] | 12 |
| Figura 2- Cartilagens da Laringe, vista posterior (adaptado de <i>Atlas of Human</i> | |

| | |
|--|-----------|
| <i>Anatomy, 2010)</i> ^[6] | 12 |
| Figura 3- Níveis de drenagem linfática do pescoço: IA- Grupo Submentoniano; IB- Grupo Submandibular; IIA e IIB- Grupo Jugular Superior; III- Grupo Jugular Médio; IV- Grupo Jugular Inferior; VA e VB- Grupo do Triângulo Posterior; VI- Grupo do Compartimento Anterior; VII- Grupo Mediastínico Superior (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017)</i> ^[1] | 14 |
| Figura 4- Locais anatómicos das três regiões da laringe: supraglote (32.1), glote (32.0) e infraglote (32.2). A supraglote inclui a epiglote suprahioideia (32.1 (i)), a prega ariepiglótica, o aspecto laríngeo (32.1 (ii)), a epiglote infraioideia (32.1 (iv)) e as cordas falsas (32.1 (v)). (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017)</i> ^[1] | 16 |
| Figura 5- Locais anatómicos da supraglote (32.1) e glote (32.0). A supraglote inclui a epiglote suprahioideia (32.1 (i)), a prega ariepiglótica, o aspecto laríngeo (32.1 (ii)), a cartilagem aritnoideia (32.1 (iii)) e as cordas falsas (32.1 (v)). A glote inclui as cordas vocais (32.0 (i)), a comissura anterior (32.0 (ii)) e a comissura posterior (32.0 (iii)). (adaptado de <i>AJCC Cancer Staging Manual, 2017)</i> ^[1] | 17 |
| Figura 6- Electrolaringe- demonstração da utilização. O dispositivo é colocado externamente na laringe e após a aplicação de pressão no botão é transmitido um som vibratório à cavidade oral. (adaptado de <i>Methods of Voice Reconstruction, 2010)</i> ^[7] .. | 38 |
| Figura 7- Laringe pneumática artificial- demonstração da utilização. Uma das terminações é colocada na traqueostomia sendo que por aí passa o ar até à outra terminação que consiste numa membrana que se coloca na cavidade oral. (adaptado de <i>Methods of Voice Reconstruction, 2010)</i> ^[7] | 38 |

Abreviaturas

AINE- Anti-Inflamatório Não Esteróide
AJCC- *American Joint Committee on Cancer*
ASCO- *American Society of Clinical Oncology*
CPC- Carcinoma pavimento-celular
DGS- Direcção Geral de Saúde
DNA- Ácido Desoxirribonucleico
DRGE- Doença do Refluxo Gastro-Esofágico
EBV- Vírus Epstein-Barr
EGFR- *Epidermal Growth Factor Receptor*
ENE- *Extranodal Extension*
ERCC1- *Excision Repair Cross-Complementation Group 1*
GD- Grau de Diferenciação
GR- Grau de Recomendação
HPV- Vírus Papiloma Humano
NE- Nível de Evidência
NL- Nódulos Linfáticos
NOC- Norma de Orientação Clínica
OMS- Organização Mundial de Saúde
PD- País Desenvolvido
PET- *Positron Emission Tomography*
PSD- País Subdesenvolvido
QT- Quimioterapia
RMN- Ressonância Magnética Nuclear
RT- Radioterapia
RT-QT- Radioquimioterapia
TC- Tomografia Computorizada
TNM- *Tumor Node Metastases Staging*
UMA- Unidade de Maços-Ano

Introdução

Os tumores da laringe são os vigésimos tumores mais comuns ^[8] apesar de serem os segundos tumores mais frequentes na via aérea e os tumores mais frequentes na cabeça e pescoço ^[9, 10]. São mais comuns no sexo masculino e entre a quinta e a sexta décadas de vida e têm como principais factores de risco o tabagismo e consumo de álcool ^[9, 11, 12].

Estes tumores podem ser divididos em três grandes grupos anatómicos: tumores supraglóticos, tumores glóticos e tumores infraglóticos; dentro destes, os tumores glóticos são os mais comuns. Cada um destes grupos apresenta comportamentos biológicos distintos, estadiamento próprio e formas de abordagem terapêutica diferentes ^[1, 9, 13]. Histologicamente, o tipo mais frequente de tumor laríngeo é o CPC representando 95 a 98% dos casos ^[12, 14, 15].

O tratamento dos tumores da laringe tem a sua origem no século XIX, com a introdução da laringectomia total que, nessa altura, apresentava altas taxas de mortalidade e recorrência tumoral ^[13]. Tendo em conta a localização da laringe e as suas funções biológicas na fonação, respiração e protecção da deglutição, foram sendo testados outras abordagens terapêuticas que conseguissem associar bons resultados oncológicos a resultados menos mutiladores. Desta forma surgiram as técnicas de preservação de órgão onde se incluem as ressecções endoscópicas, as técnicas com laser, as várias formas de laringectomia parcial, a RT isolada, a QT de indução seguida de RT, a QT-RT e a imunoterapia, que têm sido estudadas de forma a perceber em que localizações e em que estadio tumoral devem ser utilizadas e com que vantagens; contudo, as indicações terapêuticas são muitas vezes controversas ^[16] uma vez que para se conseguir a preservação de órgão deixa de ser ter um controlo tumoral eficaz por vezes e vice-versa. Por tudo isto, percebe-se que os tumores da laringe são um desafio terapêutico, especialmente se considerarmos que em grande parte das vezes o estadiamento clínico inicial não corresponde ao patológico ^[17] fazendo com que a delineação de estratégias seja ainda mais complicada e exigindo o acompanhamento por uma equipa multidisciplinar para uma melhor decisão terapêutica ^[18].

Considerações anatómicas e fisiológicas sobre a laringe

A laringe é um órgão que faz parte do sistema respiratório e fonador. Situa-se no compartimento anterior do pescoço e está ao nível dos corpos das terceira a sexta vértebras cervicais, continuando inferiormente a faringe e sendo continuada pela traqueia ^[18].

Os elementos de suporte da laringe (figura 1 e 2) são as suas cartilagens, num total de nove em que três são ímpares (de superior para inferior- tireoideia, cricoideia e epiglótica) e em que três são pares (de superior para inferior- aritenoideia, corniculada e cuneiforme) ^[13, 18]. Estas movem-se por forças musculares internas e externas, ligamentares e membranares ^[13].

A mais ântero-superior das cartilagens faríngeas é a cartilagem tireoideia, uma cartilagem hialina, cuja margem superior se encontra ao nível da quarta vértebra cervical. É a maior das cartilagens e também a que suporta a maioria dos tecidos moles da laringe. Tem duas lâminas cartilaginosas que se separam súpero-anteriormente e formam a incisura tireoideia superior e que se fundem ínfero-anteriormente no plano mediano e formam a proeminência laríngea (conhecida vulgarmente por “Maça de Adão”), com cerca de 90° no sexo masculino (e, por isso, mais proeminente) e 120° no sexo feminino ^[13, 18]. Na face lateral das lâminas existe uma crista que é lugar de fixação dos músculos esterno-tiroideu, tiro-hioideu e constritor inferior da laringe. Posteriormente, as lâminas prolongam-se súpero e inferiormente dando origem, respectivamente, aos cornos superiores e inferiores. O corno superior, juntamente com a margem anterior da cartilagem, está unido ao osso hióide pela membrana tiro-hioideia. Os cornos inferiores participam na articulação cricotiroideia, articulando-se com a face lateral da cartilagem cricotiroideia, sendo que os movimentos de rotação e deslizamento da cartilagem tireoideia nesta articulação permitem a modificação do comprimento das pregas vocais ^[18].

Inferiormente à cartilagem tireoideia situa-se a cartilagem cricoideia, também ela uma cartilagem hialina. É a única cartilagem que circunda a laringe na totalidade e, apesar de

menor que a cartilagem tiroideia, é mais grossa e resistente, servindo de suporte às estruturas laríngeas posteriores ^[13]. É constituída por uma lâmina posterior e um arco anterior e une-se superiormente à cartilagem tiroideia pelo ligamento cricotiroideu mediano e inferiormente ao primeiro anel traqueal pelo ligamento cricotraqueal.

As cartilagens aritnoideias são cartilagens essencialmente hialinas que fazem parte da parede posterior da laringe. Têm forma triangular e são constituídas por um ápice superior, uma apófise vocal anterior (que permite a fixação posterior do ligamento vocal) e uma apófise muscular que se projecta lateralmente a partir da base (e onde se inserem os músculos cricoaritnoideios). Articula-se inferiormente com a face súpero-lateral da cartilagem cricoideia, sendo que esta articulação permite os movimentos de deslizamento, aproximação e afastamento, inclinação anterior e posterior e rotação das cartilagens aritnoideias que são importantes para o relaxamento, tensionamento e aproximação das cordas vocais. Os ligamentos vocais inserem-se na apófise vocal posteriormente e na junção das lâminas da cartilagem tiroideia anteriormente e formam o esqueleto submucoso das pregas vocais.

A cartilagem epiglótica é uma cartilagem fibroelástica, conferindo flexibilidade à epiglote. Forma a parede anterior da entrada da laringe e está ligada anteriormente à face posterior do osso hióide pelo ligamento hipoepiglótico. É especialmente importante durante a deglutição por servir de protecção à aspiração de conteúdo alimentar.

As cartilagens corniculadas e cuneiformes são cartilagens fibroelásticas, de dimensões reduzidas, que se encontram na parte posterior das pregas ariepiglóticas. Enquanto que as cartilagens corniculadas se unem aos ápices das cartilagens aritnoideias, as cartilagens cuneiformes não se unem directamente a outras cartilagens ^[13, 18].

O interior da laringe une a parte laríngea da faringe, que se continua com o ádito da laringe, à margem inferior da cartilagem cricoideia que se continua com a cavidade da traqueia. O interior da laringe inclui o vestíbulo, localizado entre o ádito e as pregas vestibulares, a parte média da cavidade laríngea, entre as pregas vestibulares e as cordas vocais, o ventrículo, que corresponde a projecções da parte média da cavidade que passam entre as pregas vestibulares e as cordas vocais, e a cavidade infraglótica, abaixo das cordas vocais. As cordas vocais são responsáveis por controlar a produção do som e dividem a laringe numa porção supraglótica e infraglótica. São ainda o principal esfíncter inspiratório da laringe sendo que a sua adução completa impede a passagem do

ar ^[18].

A glote é formada pelas cordas vocais e pela abertura existente entre elas, a rima da glote. A produção da voz é influenciada pela tensão exercida sobre as cordas vocais, pela abertura da rima da glote e pela intensidade do esforço expiratório. As pregas vestibulares, ou cordas vocais falsas, apesar de não terem um papel activo na produção da voz, são importantes pela sua função protectora em relação às cordas vocais verdadeiras ^[13, 18].



Figura 1^[1]

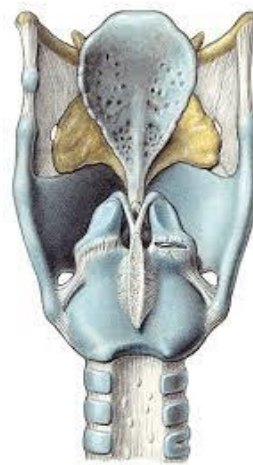


Figura 2^[1]

Relativamente aos músculos laríngeos, estes podem ser divididos em intrínsecos, (movem diferentes estruturas individuais da laringe) e extrínsecos (movem a laringe como um todo). Dentro dos músculos extrínsecos consideram-se os infra-hioideus, que baixam a laringe e o osso hióide, e os supra-hioideus e estilofaríngeo, que os elevam. Os músculos intrínsecos podem ser divididos em grupos funcionais. Um dos grupos é o grupo dos adutores, que é responsável por aproximar as cordas vocais e diminuir a largura da rima da glote; dentro deste grupo destacam-se os músculos cricoaritnoideios laterais que, quando associados à contracção dos músculos aritnoideios transverso e oblíquo, permitem a fonação. O grupo dos abdutores é responsável por aumentar a largura da rima da glote; a este grupo pertencem os músculos cricoaritnoideios posteriores. O grupo dos esfíncteres tem como função fechar o ádito da laringe aquando

da deglutição, impedindo deste modo a passagem de alimentos para a via respiratória; fazem parte deste grupo os músculos cricoarritnoideios laterais, aritnoideios transversos e oblíquos e ariepiglóticos. Os músculos tensores permitem a elevação da altura da voz, ou seja, fazer com que fique mais aguda; fazem parte deste grupos os músculos cricotiroideios. Por sua vez, os músculos relaxadores permitem a redução da altura da voz, ou seja, fazem com que a voz fique mais grave; fazem parte deste grupo os músculos tiroarritnoideios. Os músculos vocais são responsáveis por ajustar a tensão exercida sobre os ligamentos vocais pelos outros músculos e são importantes durante a fala e o canto ^[13, 18].

A laringe é irrigada arterialmente por três artérias principais. A artéria laríngea superior, ramo da artéria tiroideia superior, irriga a face interna da laringe; a artéria cricotiroideia, também ela ramo da artéria tiroideia superior, irriga o músculo cricotiroideio; a artéria laríngea inferior, ramo da artéria tiroideia inferior, irriga a porção inferior da laringe.

A drenagem venosa acompanha a irrigação arterial. A veia laríngea superior une-se à veia tiroideia superior, drenando na veia jugular interna e a veia laríngea inferior une-se à veia tiroideia inferior drenando na veia braquiocefálica esquerda.

A drenagem linfática é dividida em duas partes: supraglótica e infraglótica. A drenagem supraglótica é feita para os GL cervicais profundos superiores (grupo jugular superior, figura 3) enquanto que a infraglótica é feita para os GL cervicais profundos inferiores (grupo jugular inferior, figura 3) através dos GL pré-traqueias ou paratraqueais. A região glótica tem uma drenagem linfática pobre.

A inervação é feita pelos nervos laríngeos superior e inferior, ramos do nervo vago. O nervo laríngeo superior divide-se em dois ramos terminais, o nervo laríngeo interno e o nervo laríngeo externo. O ramo interno tem função sensitiva e autónoma e inerva o vestíbulo e cavidade média da laringe; o ramo externo tem função motora e inerva o músculo constritor inferior da laringe e o músculo cricotiroideio (o único músculo intrínseco que não é innervado pelo nervo laríngeo recorrente). O nervo laríngeo inferior, que é o nervo motor primário da laringe, continua o nervo laríngeo recorrente e divide-se num ramo anterior e num ramo posterior que vão innervar os músculos intrínsecos da laringe, com excepção do cricotiroideio, já referido ^[18].

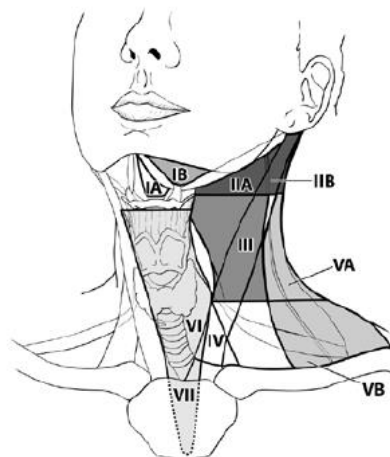


Figura 3^[1]

Epidemiologia dos tumores da laringe

Os tumores da laringe correspondem a 1 a 2,5% de todos os tumores do corpo e são actualmente os vigésimos tumores mais comuns ^[8]. São os segundos tumores mais frequentes da via aérea, sendo superados pelos tumores do pulmão, e os tumores mais frequentes de entre os tumores da cabeça e do pescoço, contando para 30 a 40% destes tumores ^[9, 10]. Têm uma incidência de cerca de 2,1/100.000 globalmente sendo que as regiões de maior incidência são as Caraíbas, Europa Central e de Leste, com uma incidência de 7,9/100.000, o sul da Europa, com uma incidência de 7,2/100.000 e a Ásia Ocidental, com uma incidência de 6,5/100.000 ^[19]. Estima-se que o número de anos de vida perdida por esta doença seja de aproximadamente 10 anos ^[8] e que a sobrevida a 5 anos seja de 62% ^[20].

Os tumores da laringe são mais comuns no sexo masculino (ratio sexo masculino: sexo feminino- 4:1^[9] a 15:1^[12]), apesar da incidência no sexo feminino estar a aumentar gradualmente. O pico de incidência situa-se em indivíduos entre os 50 e os 70 anos. O factor de risco mais importante é o tabagismo, com um ratio fumador: não fumador de

4,8:1 a 7,1:1, dependendo da carga tabágica ^[11, 21, 22]. O consumo de álcool é o segundo factor mais importante sendo que ambos influenciam a incidência de forma dose-dependente e possuem acção sinérgica ^[23]. É a estes dois factores que é atribuído o aumento da incidência destes tumores nos PSD. Estes factores estão também associados a piores respostas à terapêutica instituída, com taxas de mortalidade superiores às dos doentes que não os apresentam ^[24]. Para além deles, também outros factores podem estar envolvidos na patogénese destes tumores, como exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, poeira de cimento ou metal, amianto ou verniz ^[20, 22, 23], infecções por HPV e EBV, DRGE e radiação ^[12, 25]. Pensa-se também que possa haver factores genéticos envolvidos uma vez que aproximadamente 29% dos doentes com tumores da laringe têm uma história familiar oncológica positiva com pelo menos um membro afectado e 7% dos doentes apresenta vários familiares com doença oncológica, sendo o tumor do pulmão o mais frequente entre os familiares afectados ^[12].

Recentemente, um estudo tentou correlacionar a síndrome metabólica e os tumores da laringe, tendo demonstrado que existe uma relação entre eles, sendo esta relação mais acentuada em fumadores do que em ex-fumadores. Mostrou-se também que existe uma maior associação em doentes com três ou mais dos critérios que compõem a definição da síndrome (Anexo 1, quadro 4), em comparação com aqueles que apresentam apenas um ou dois componentes metabólicos e que, por isso, por definição não apresentam a síndrome referida, apesar de também eles terem risco aumentado quando comparados com indivíduos sem nenhum dos critérios ^[21].

Grupos anatómicos dos tumores da laringe

Os tumores da laringe são divididos em três grupos anatómicos e oncológicos: tumores supraglóticos, tumores glóticos e tumores infraglóticos ^[1, 9, 13]. Cada um dos grupos tem um comportamento oncológico distinto e manifestações clínicas características.

A laringe é dividida pelas cordas vocais, ou glote, numa porção supraglótica e numa porção infraglótica. Assim, os tumores supraglóticos incluem os tumores localizados na

epiglote supraglótica, prega ariepiglótica, região aritnoideia, cordas vocais falsas e ventrículos larínges; os tumores da glote incluem os tumores localizados nas cordas vocais verdadeiras, comissura anterior e comissura posterior; os tumores infraglóticos incluem os tumores localizados abaixo das cordas vocais ^[1].

Os tumores da supraglote costumam manifestar-se por odinofagia e disfagia, sendo também comuns adenopatias cervicais; normalmente são diagnosticados em estadios avançados por serem acompanhados de sinais inespecíficos. Os tumores da glote manifestam-se com rouquidão e, por ser um sinal que normalmente é percebido precocemente pelo doente, tendem a ser diagnosticados em estadios mais iniciais. Estes tumores raramente se associam a adenopatias cervicais devido à existência de pouca drenagem linfática na glote ^[13]. Os tumores da infraglote apresentam-se comumente com estridor que pode ser sinal de uma obstrução grave da via aérea e comprometedora de vida; podem também apresentar-se com metástases cervicais ^[9].

Estudos realizados em PD sugeriram que os tumores glóticos são os mais comuns; contudo, estudos realizados em PVD mostraram que os tumores supraglóticos são mais comuns que os glóticos ^[9, 12]. Os tumores infraglóticos são raros globalmente (cerca de 1% dos casos) ^[12].

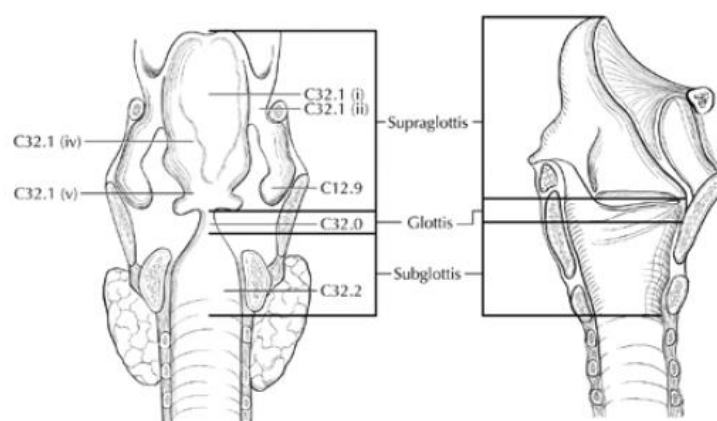


Figura 4 ^[1]

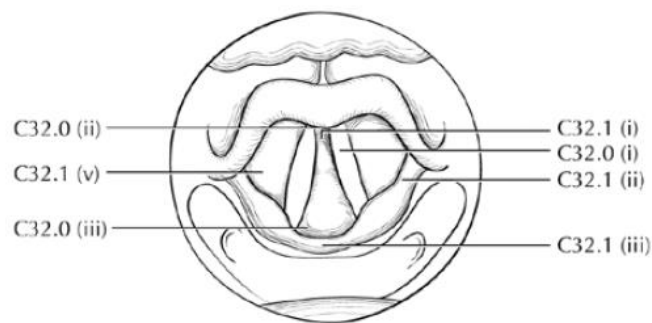


Figura 5 ^[1]

Histopatologia dos tumores da laringe

A grande maioria dos tumores da laringe corresponde a CPC, sendo tal verificado em 95 a 98% dos casos ^[12, 14, 15].

Os CPC são derivados do epitélio pavimentoso, que é o epitélio que recobre a laringe. Para serem identificados como tal devem manter algumas das características microscópicas do tecido de origem como a formação de queratina (nem sempre presente nos tumores da laringe) ou a existência de pontes intercelulares. Este carcinoma pode ser muito agressivo, invadindo a musculatura intrínseca da laringe, a musculatura extralaríngea do pescoço, os vasos linfáticos e os vasos sanguíneos de médio calibre (principalmente veias), podendo ainda ocorrer invasão perineural. Em estadios avançados, é comum haver invasão das cartilagens, principalmente nos locais de ossificação metaplásica que são mais comuns com o avançar da idade; estes locais são mais facilmente invadidos que os locais de cartilagem não ossificada pelo facto de estes últimos libertarem substâncias, como collagenases, que inibem a invasão tumoral ^[13].

Os CPC *in situ* são definidos como CPC intraepiteliais não invasivos, ou seja, são confinados à camada epitelial da mucosa e estruturas conectadas ao epitélio mas não invadem a lâmina própria.

Os carcinomas verrucosos são uma forma diferenciada de CPC com um crescimento lento e exofítico, surgindo mais frequentemente nas cordas vocais e estando associados a locais de inflamação crónica. São localmente agressivos mas raramente metastizam.

Os carcinomas basalóides de células pavimentosas são uma variante rara e tendencialmente agressiva dos CPC, caracterizada por células epiteliais basalóides aglomeradas em lóbulos ou cordas com produção de mucina e focos de diferenciação pseudo-glandular.

Os carcinomas de células fusiformes, também uma variante dos CPC, apresentam-se tipicamente com uma aparência pedunculada ou ulcerada, sendo constituídos por um componente carcinomatoso (células epiteliais) e por um componente sarcomatoso (células fusiformes), sendo o último usualmente dominante, apesar de ser sugerido que este tipo de tumores se origina inicialmente de uma transformação maligna epitelial que mais tarde sofre metaplasia mesenquimatosa.

Os carcinomas linfoepiteliais desenvolvem-se em áreas de tecido linfóide, assemelhando-se histologicamente a um linfoma não Hodgkin de grandes células; pensa-se que estejam associados à infecção por EBV mas tal ainda não é claro.

Os tumores neuroendócrinos são raros e dividem-se em tumores bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados. De entre estes tumores destacam-se os tumores neuroendócrinos de células pequenas que ocorrem mais comumente na supraglote e epiglote e que são histologicamente semelhantes aos tumores de células pequenas do pulmão, apresentando por vezes síndromes paraneoplásicas associados; são tipicamente diagnosticados em estádios avançados, apresentando metastização ganglionar e à distância.

Os adenocarcinomas são raros e têm origem nas glândulas seromucinosas supraglóticas e, menos frequentemente, nas glândulas infraglóticas. São tumores agressivos que, na maioria das vezes, aquando do diagnóstico, se apresentam com metastização ganglionar e à distância. Os subtipos histológicos mais comuns são o carcinoma quístico adenóide e o carcinoma mucoepidermóide.

Os sarcomas, linfomas, plasmocitomas, melanomas e paragangliomas também podem ocorrer na laringe mas são extremamente raros ^[13, 26].

Os locais mais comuns de metastização à distância dos tumores da laringe são o osso, o pulmão e o fígado ^[27].

Estadiamento dos tumores da laringe

O estadiamento clínico e patológico (Anexo 2, quadro 5) pelo sistema TNM dos tumores da laringe é feito de acordo com o Manual de Estadiamento elaborado pela AJCC e que consta no quadro 1 ^[1].

Apesar do estadiamento quanto ao envolvimento dos nódulos linfáticos (N) e quando à metastização (M) ser igual, o estadiamento tendo em conta a extensão do tumor primário (T) varia consoante a localização do mesmo (supraglótica, glótica ou infraglótica).

Com a combinação dos diferentes pontos do estadiamento TNM chega-se a um estadio final que consta no quadro 2 ^[1].

O estadio da doença é o principal factor de prognóstico na resposta ao tratamento e sobrevivência ^[9].

| <i>Estadiamento TNM dos Tumores da Laringe</i> |
|---|
| <i>Tumor primário (T)</i> |
| <i>Tumor supraglótico</i> |
| <p>TX- Tumor primário não pode ser encontrado;</p> <p>Tis- Carcinoma <i>in situ</i>;</p> <p>T1- Tumor limitado a um único local da supraglote com mobilidade normal das cordas vocais;</p> <p>T2- Tumor invade a mucosa de mais do que um local adjacente da supraglote ou glote ou região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécula, parede lateral do seio piriforme) sem fixação da laringe;</p> <p>T3- Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes: área cricoideia posterior, espaço pré-epiglótico, espaço paraepiglótico, córtex interno da cartilagem tiroideia;</p> <p>T4- Tumor moderadamente avançado ou muito avançado;</p> <p style="padding-left: 40px;">T4a- Doença local moderadamente avançada. Tumor invade o córtex externo da cartilagem tiroideia e/ou tecidos para além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo os músculos extrínsecos da língua, músculos supra e infra-hioideais ou esófago);</p> <p style="padding-left: 40px;">T4b- Doença local muito avançada. Tumor invade o espaço pré-vertebral, artéria carótida ou estruturas mediastínicas.</p> |

| <i>Tumor glótico</i> | |
|---|-------------------------------------|
| <p>TX- Tumor primário não pode ser encontrado;</p> <p>Tis- Carcinoma <i>in situ</i>;</p> <p>T1- Tumor limitado à(s) corda(s) vocal(is), podendo envolver as comissuras anterior ou posterior, com mobilidade normal;</p> <p style="padding-left: 40px;">T1a- Tumor envolve uma corda vocal;</p> <p style="padding-left: 40px;">T1b- Tumor envolve as duas cordas vocais;</p> <p>T2- Tumor estende-se à supraglote e/ou infraglote e/ou existe alteração da mobilidade das cordas vocais;</p> <p>T3- Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes: área cricoideia posterior, espaço pré-epiglótico, espaço paraepiglótico, córtex interno da cartilagem tiroideia;</p> <p>T4- Tumor moderadamente avançado ou muito avançado;</p> <p style="padding-left: 40px;">T4a- Doença local moderadamente avançada. Tumor invade o córtex externo da cartilagem tiroideia e/ou tecidos para além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo os músculos extrínsecos da língua, músculos supra e infra hioideios ou esófago);</p> <p style="padding-left: 40px;">T4b- Doença local muito avançada. Tumor invade o espaço pré-vertebral, artéria carótida ou estruturas mediastínicas.</p> | |
| <i>Tumor infraglótico</i> | |
| <p>TX- Tumor primário não pode ser encontrado;</p> <p>Tis- Carcinoma <i>in situ</i>;</p> <p>T1- Tumor limitado à infraglote;</p> <p>T2- Tumor estende-se à(s) corda(s) vocal(is) com mobilidade conservada ou alterada;</p> <p>T3- Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes: área cricoideia posterior, espaço pré-epiglótico, espaço paraepiglótico, córtex interno da cartilagem tiroideia;</p> <p>T4- Tumor moderadamente avançado ou muito avançado;</p> <p style="padding-left: 40px;">T4a- Doença local moderadamente avançada. Tumor invade o córtex externo da cartilagem tiroideia e/ou tecidos para além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo os músculos extrínsecos da língua, músculos supra e infra hioideios ou esófago);</p> <p style="padding-left: 40px;">T4b- Doença local muito avançada. Tumor invade o espaço pré-vertebral, artéria carótida ou estruturas mediastínicas.</p> | |
| NL regionais (N) | |
| <i>Classificação clínica (c)</i> | <i>Classificação patológica (p)</i> |

| | |
|--|--|
| <p>NX- NL regionais não podem ser encontrados/acedidos;</p> <p>N0- Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais;</p> <p>N1- Metástases num único NL ipsilateral, com 3cm ou menos de maior dimensão e sem ENE;</p> <p>N2- Metástases num único NL ipsilateral, com dimensão máxima entre 3 e 6cm e sem ENE OU Metástases em múltiplos NL ipsilaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE OU Metástases em NL bilaterais ou contralaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N2a- Metástases num único NL ipsilateral, com dimensão máxima entre 3 e 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N2b- Metástases em múltiplos NL ipsilaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N2c- Metástases em NL bilaterais ou contralaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE;</p> <p>N3- Metástase num NL com dimensões máximas superiores a 6cm e sem ENE OU Metástase num NL com ENE clinicamente evidente;</p> <p style="padding-left: 40px;">N3a- Metástase num NL com dimensões máximas superiores a 6cm e sem ENE</p> <p style="padding-left: 40px;">N3b- Metástase num NL com ENE clinicamente evidente.</p> | <p>NX- NL regionais não podem ser encontrados/acedidos;</p> <p>N0- Sem metástases nos nódulos linfáticos regionais;</p> <p>N1- Metástases num único NL ipsilateral, com 3cm ou menos de maior dimensão e sem ENE;</p> <p>N2- Metástases num único NL ipsilateral, com 3cm ou menos de maior dimensão e com ENE OU Metástases num único NL ipsilateral, com dimensão máxima entre 3 e 6cm e sem ENE OU Metástases em múltiplos NL ipsilaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE OU Metástases em NL bilaterais ou contralaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N2a- Metástases num único NL ipsilateral, com 3cm ou menos de maior dimensão e com ENE ou Metástases num único NL ipsilateral, com dimensão máxima entre 3 e 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N2b- Metástases em múltiplos NL ipsilaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N2c- Metástases em NL bilaterais ou contralaterais com dimensão máxima inferior ou igual a 6cm e sem ENE;</p> <p>N3- Metástase num NL com dimensões máximas superiores a 6cm e sem ENE OU Metástases num único NL ipsilateral, com mais do que 3cm de maior dimensão e com ENE OU Metástases em NL múltiplos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais e algum deles com ENE OU Metástase num NL único contralateral com ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N3a- Metástase num NL com dimensões máximas superiores a 6cm e sem ENE;</p> <p style="padding-left: 40px;">N3b- Metástases num único NL ipsilateral, com mais do que 3cm de maior dimensão e com ENE OU</p> |
|--|--|

| | |
|--|--|
| | Metástases em NL múltiplos ipsilaterais, contralaterais ou bilaterais e algum deles com ENE OU Metástase num NL único contralateral com ENE. |
| <i>Metástases à distância (M)</i> | |
| M0- Sem metástases distantes; M1- Com metástases distantes. | |

Quadro 1 ^[1]

| <i>Estadios dos Tumores da Laringe</i> | |
|--|--|
| 0 Tis, N0, M0 | IVa T1-3, N2, M0 T4a, N0-2, M0 |
| I T1, N0, M0 | IVb T1-4a, N3, M0 T4b, N0-3, M0 |
| II T2, N0, M0 | IVc T1-4b, N0-3, M1 |
| III T1-2, N1, M0 T3, N0-1, M0 | |

Quadro 2 ^[1]

Entre 20 a 55% dos tumores, dependendo dos estudos, apresenta estadios clínicos diferentes dos que se verificam patologicamente no que diz respeito à extensão do tumor primário ^[17]. Nos tumores em estadios clínicos iniciais (T1 e T2), é comum o sobre-estadiamento, possivelmente devido a dificuldades na visualização correcta em exames iniciais de laringoscopia. Em estadios onde é necessária a avaliação da cartilagem tiroideia é comum o infra-estadiamento, havendo muitas vezes microinvasão da cartilagem tiroideia que não é visualizada inicialmente principalmente com a TC ^[28].

^{29]}. Quando o estadiamento ocorre com recurso à RMN, pelo contrário, existe uma maior taxa de sobre-estadiamento ^[30].

Relativamente ao estadio da metastização ganglionar, o re-estadiamento ocorre em 34 a 44% dos casos, dependendo dos estudos ^[17]. A utilização de TC para o estadiamento aumenta a precisão do diagnóstico, apesar de não permitir a avaliação da invasão ganglionar microscópica o que pode resultar em infra-estadiamento. Contudo, é mais comum o supra-estadiamento principalmente em casos de imagens que parecem corresponder a um único gânglio e que, por isso, acabam por ser considerados patológicos quando na realidade, após exame histológico, se percebe que correspondem a vários ^[31].

A variabilidade da interpretação histológica e a diferença temporal entre os estadiamentos clínico e patológico são causas comuns à inconsistência entre os estadiamentos a nível da extensão tumoral local e da extensão ganglionar ^[17].

Apesar das discrepâncias que podem ocorrer, o estadiamento pelo sistema TNM continua a ser de extrema importância porque por um lado permite que a linguagem em relação aos tumores seja universal e, por outro, permite agrupar casos semelhantes e conseguir estratégias de tratamento e *follow up* que se esperam ser eficazes para um subgrupo parecido.

Perspectiva histórica do tratamento dos tumores da laringe

A evolução no diagnóstico e tratamento dos tumores laríngeos começou no século XIX. Antes disso, a abordagem terapêutica consistia na traqueostomia ou na intubação endotraqueal para impedir a asfixia e sufocação ^[32].

Foi apenas em 1855 que foi executada pela primeira vez uma laringoscopia directa, por Manuel Garcia, o que foi uma avanço claro por permitir visualização directa da laringe e, assim, identificação e análise mais correctas dos tumores deste órgão.

A primeira laringectomia parcial num paciente com tumor da laringe foi realizada por

Sands em 1863 e a primeira laringectomia total para o mesmo efeito foi realizada em 1873 por Theodor Billroth, apesar destas técnicas já terem sido usadas para outras patologias previamente. Durante anos o único tratamento disponível para os tumores da laringe foram as opções cirúrgicas (essencialmente a laringectomia total) apesar da alta mortalidade associada a estes procedimentos, principalmente no período pós-operatório, com cerca de 40 a 50% dos doentes a falecer neste período devido a choque séptico ou aspiração. Em 1922, Gluck e Soerensen aperfeiçoaram a técnica cirúrgica e introduziram a laringectomia parcial mais rotineiramente o que permitiu que a mortalidade diminuísse drasticamente, apesar de se manterem elevados índices de morbilidade, com disfagia associada e recorrência tumoral local ^[13]. A introdução de antibioterapia peri operatória e o desenvolvimento das técnicas anestésicas foi também importante na melhoria da sobrevida ^[32]. Com o passar dos anos, a técnica cirúrgica foi sendo cada vez mais refinada, sendo introduzidas as técnicas endoscópicas com microlaringoscopia por Kleinsasser e as técnicas com laser a CO₂ por Polanyi, Jako e outros nos anos 60-70.

Também outras vertentes terapêuticas foram sendo adaptadas, como a QT, a RT e a imunoterapia ^[13].

Considerações terapêuticas gerais

As indicações terapêuticas são muitas vezes controversas uma vez que existem poucos estudos comparativos entre os diferentes tratamentos disponíveis ^[16]. Actualmente, o objectivo do tratamento dos tumores da laringe passam pela cura com a menor morbilidade possível, ou seja, com a tentativa de preservar as funções principais da laringe: fonação, respiração e protecção na deglutição. Para tal, sempre que possível, opta-se pela preservação de órgão, razão pela qual tem vindo a aumentar o número de doentes tratados com QT e RT e a diminuir o número de doentes tratados com cirurgia. Contudo, e apesar dos métodos não cirúrgicos terem bons resultados, o tratamento cirúrgico continua a ser um pilar importante ^[32, 33].

Quando se opta por um tratamento que inclua RT, o doente deve ser avaliado previamente por um estomatologista uma vez que o tratamento pode levar a lesões da cavidade oral e queda de peças dentárias. Assim, é necessário um tratamento prévio dos dentes que estejam estragados e controlo de eventuais mucosite ou infecções de modo a prevenir os efeitos adversos que podem acontecer. Para além disso deve ser feito um tratamento profilático com derivados de flúor e remoção da placa dentária bacteriana de forma a evitar o aparecimento de cáries ^[34].

Sempre que se opte por um tratamento cirúrgico para excisão de um tumor primário com intenção de preservar a laringe, o objectivo deve ser o de obter margens livres. É considerada margem livre ou negativa aquela em que houver uma distância igual ou superior a 5 mm entre o tumor e a margem de ressecção, margem insuficiente aquela em que houver distância de 1 a 5 mm entre o tumor e a margem de ressecção e margem com tumor ou positiva aquela em que houver tumor a menos de 1 mm da margem de ressecção ^[2]. Caso seja antecipado que tal não é possível, devem explorar-se outras opções, nomeadamente a laringectomia total.

A selecção da modalidade terapêutica a adoptar a cada doente deve ser decidida em grupos multidisciplinares que incluam idealmente otorrinolaringologista, cirurgião, oncologista, radioncologista, radiologista, patologista clínico, terapeuta da fala, psicólogo, nutricionista e outros profissionais adequados. Esta selecção deve ter em conta não só o tipo e estadió do tumor como também a função vocal e de deglutição, as comorbilidades, a situação psicossocial, a experiência do centro e as preferências do doente.

Todos os doentes fumadores devem ser incentivados a deixar de fumar com acompanhamento especializado uma vez que a continuação deste hábito está associada a piores resultados após a terapêutica ^[35].

Opções de tratamento por localização e estadió

Tumores glóticos em estadios iniciais (T1 e T2, N0, M0)

Os tumores glóticos em estadios iniciais devem ser tratados, pelo menos inicialmente, com o intuito de preservar a laringe ^[35].

Para estes tumores estão indicadas a laringectomia parcial, a RT radical e a cirurgia a laser transoral. Todas estas opções visam preservar a função laríngea e estão associadas a excelentes resultados no controlo tumoral local ^[36, 37].

A opção de tratamento para cada doente varia de acordo com a extensão da doença para a supra e infra glotes, o envolvimento da comissura anterior, as comorbilidades, a experiência do centro de tratamento, o custo e a preferência do doente.

As três opções apresentadas têm taxas semelhantes de controlo tumoral local e sobrevivência, sendo, portanto, todas adequadas para o tratamento destes tumores. Contudo, alguns estudos sugerem que a RT permite uma melhor qualidade vocal pelo que em alguns centros é utilizada como tratamento de primeira linha nestes tumores ^[38]. A laringectomia parcial é preferida entre as outras em casos de recorrência tumoral local por apresentar melhores resultados ^[37].

De destacar ainda que o envolvimento da comissura anterior tem gerado controvérsia em relação ao tratamento a instituir por parecer estar envolvida na disseminação tumoral. Assim, há quem preconize a opção cirúrgica (principalmente laringectomia supracricoideia e fronto-lateral por via aberta em detrimento da cordectomia endoscópica) para melhor controlo local, menor taxa de recidivas e melhor conservação laríngea no geral ^[39-41] e quem defenda que a RT proporciona controlo local semelhante com melhor qualidade fonatória associada ^[36].

Nestes tumores em que se pretende uma preservação de órgão, devem ser evitadas as terapias combinadas uma vez que uma única modalidade terapêutica é, na maior parte dos casos, suficiente para o controlo local da doença e que o uso de terapias combinadas pode comprometer o resultado funcional obtido ^[35, 37].

Tumores supraglóticos em estadios iniciais (T1 e T2, N0, M0)

Os tumores supraglóticos em estadios iniciais, tal como os glóticos, devem ter uma estratégia terapêutica com o objectivo de preservação de órgão, devendo ser evitadas as terapias combinadas [35, 37].

Para estes tumores estão indicadas a laringectomia supraglótica, a laringectomia parcial supracricoideia, a microcirurgia transoral a laser e a RT radical. É preciso ter em atenção que nestes tumores, ao contrário do que se verifica nos tumores glóticos, existe uma elevada taxa de metastização ganglionar cervical (20-50%) pelo que é necessário o tratamento cervical [37].

A laringectomia supraglótica apresenta resultados excelentes com controlo local entre 80 a 100% [42]. A laringectomia parcial supracricoideia está indicada em tumores com infiltração limitada da gordura pré-epiglótica, erosão limitada da cartilagem tiroideia e fixação de uma corda vocal sem fixação da cartilagem aritnoideia. Nesta selecção de tumores, os resultados são também muito bons, com preservação da laringe em aproximadamente 85% dos casos e controlo local em cerca de 96% [43].

Tal como para os tumores glóticos, também para estes a RT e a cirurgia a laser apresentam excelentes resultados.

Tumores glóticos e supraglóticos localmente avançados (T3 e T4)

Para tumores localmente avançados, e numa tentativa de se poder preservar a laringe, têm vindo a ser feito estudos de comparação entre a laringectomia e a RT e outras técnicas como a QT de indução (cisplatina e fluorouracil) seguida de RT em doentes que respondam bem à QT e à RT-QT.

Um dos primeiros estudos comparou o tratamento com QT de indução seguida de RT à laringectomia e à RT adjuvante. Nos doentes submetidos a QT de indução, analisou-se a sua resposta à QT após 2 ciclos sendo que os que tinham respondido parcialmente foram submetidos a novo ciclo de QT seguido de RT e os que não tinham respondido foram submetidos a cirurgia seguida de RT adjuvante. Foi verificado que a sobrevivência a 2 anos foi equivalente em ambos os casos, sendo que no grupo submetido a QT de indução seguida de RT se verificou uma maior recorrência local mas

uma menor recorrência à distância, com taxa de preservação da laringe muito superior, apesar da cirurgia de salvamento da laringe ser necessária em cerca de metade dos doentes que tinham tumores em estadio IV. Com este estudo demonstrou-se que a QT de indução seguida de RT em tumores responsivos à QT pode ser uma boa opção terapêutica quando comparada com a cirurgia numa tentativa de preservar o órgão ^[44]. Contudo, outros estudos mostraram que a laringectomia total obtém melhores resultados em relação à sobrevivência livre de doença quando comparada com métodos de conservação de órgão, principalmente em estadios mais avançados, pelo que deve ser feita uma selecção criteriosa tendo em conta o tipo de tumor, os resultados do centro e as expectativas e vontades do doente ^[45].

Depois deste estudo inicialmente referido, outros estudos foram feitos para comparar a QT de indução seguida de RT à RT isolada e à RT-QT. Verificou-se num estudo que os doentes submetidos a RT-QT têm maiores taxas de preservação laríngea quando comparados aos doentes submetidos a QT de indução seguida de RT ou a RT isolada ^[46]. Contudo, outro estudo mostrou que as taxas de preservação laríngea são similares para os doentes submetidos a RT-QT e QT de indução seguida de RT e superiores às associadas à RT isolada, apesar das taxas de sobrevivência serem similares ^[47].

Sabe-se que a enzima ERCC1 é importante para a via de reparação por excisão de nucleótidos que remove os adutos de DNA induzidos pela cisplatina e pensa-se que seja essa uma das causas de resistência às platinas usadas na QT de indução; assim, os tumores que sejam ERCC1 negativos têm maior probabilidade de beneficiar da QT de indução seguida de RT ^[48].

Por tudo o que foi explicado, assume-se que em certos casos a RT-QT e a QT de indução seguida de RT podem ser usadas com segurança para tentar preservar as funções anatómicas da laringe, algo que já é difundido e posto em prática na maioria dos centros, sendo que a ASCO considera adequada a gestão terapêutica com vista à preservação de órgão na maioria dos doentes com tumores T3 e T4 sem invasão dos tecidos moles através da cartilagem ^[35]. Contudo, é generalizadamente mais aceite que para tumores T4 o tratamento de primeira linha deve ser a laringectomia total, sendo os tumores T3 os que levantam as maiores dúvidas em termos de conduta apropriada ^[45, 49]. Em doentes com laringe pouco funcional ou tumor penetrante através da cartilagem é também comumente recomendada a laringectomia total uma vez que a probabilidade de

cura e manutenção de um órgão funcionante com outras terapêuticas é muito reduzida. Em doentes nos quais se pretende tentar a cirurgia com preservação de órgão deve ter-se em atenção a capacidade de obtenção de margens livres uma vez que, caso seja expectável que tal não aconteça, se deve prosseguir para uma laringectomia total. A laringectomia parcial com margens positivas a que depois se tem de associar RT adjuvante para controlo local da doença tem associado um compromisso funcional mais significativo que a laringectomia total realizada em primeira intenção, pelo que a primeira opção não é recomendada. Também não é recomendada a QT de indução previamente a uma cirurgia de preservação de órgão.

Todos os tumores glóticos localmente avançados e todos os tumores supraglóticos (como já referido) são assumidos como potencialmente metastizados nos GL e exigem tratamento cervical, mesmo que sejam tumores clinicamente N0 ^[35].

Tumores infraglóticos (T1-4)

Como já foi referido, os tumores infraglóticos são raros, representando apenas 1% dos tumores primários da laringe ^[12]. Assim, existem muitos poucos estudos que comparem estratégias terapêuticas para estes tumores.

É aceite pela maioria dos centros que tumores em estadios iniciais (T1 e T2) devem ser submetidos a RT sendo a cirurgia reservada para casos de recorrência ou para tumores que não respondam ao tratamento primário ^[50].

Para tumores T3, o tratamento passa muitas vezes por uma combinação de modalidades terapêuticas (cirurgia, RT e QT). A cirurgia realizada mais comumente para estes tumores é a laringectomia com tireoidectomia parcial e ressecção ganglionar cervical, sendo normalmente seguida de RT adjuvante. Outra opção muito usada é a RT-QT antecedida ou não de QT de indução. Nos tumores T4, o tratamento mais usado é uma combinação de cirurgia (laringectomia total com ressecção ganglionar cervical) e RT adjuvante ^[50, 51].

Tumores com metastização ganglionar (T1-4, N1-3, M0)

Tanto estes doentes como os doentes com provável metastização nos GL (ou seja, tumores glóticos localmente avançados e todos os tumores supraglóticos) devem ser submetidos a tratamento cervical ^[35, 37].

Em casos de doentes tratados para o tumor primário com RT que apresentem evidência clínica e por PET ou TC de ausência de doença após 12 semanas do fim do tratamento, não é necessário tratamento adicional. Caso haja dúvidas deve ser feita dissecação ganglionar cervical.

Em casos de doentes que sejam submetidos a cirurgia para tratamento do tumor primário deve ser feita dissecação ganglionar cervical no mesmo tempo. Se existirem factores de risco consideráveis, está ainda indicada RT-QT adjuvante ^[35].

No caso dos tumores supraglóticos, em qualquer estadio, mesmo na ausência de evidências clínicas ou radiológicas de envolvimento dos GL, deve ser feito tratamento cervical. O tratamento para tumores T1-2 passa pelo menos pelo tratamento bilateral nos níveis ganglionares cervicais II e III, com RT ou dissecação cervical. No caso de haver evidência do envolvimento dos GL (N+) deve ser feita RT-QT concorrentemente à cirurgia ou cirurgia seguida de RT adjuvante. Em tumores T3 com cN0, para além dos níveis referidos, deve ainda ser feito tratamento do nível IV bilateralmente.

No caso dos tumores glóticos, na ausência de evidências clínicas ou radiológicas de envolvimento dos GL, apenas deve ser feito tratamento cervical se o tumor for do estadio T2b ou superior. Nestes casos é recomendado o tratamento dos níveis II-IV bilateralmente. Caso exista evidência de doença ganglionar deve ser feito tratamento dos níveis II-V no lado envolvido.

Em tumores supraglóticos e glóticos T4 deve ser feito tratamento cervical nos níveis II-VI, independentemente do estadio clínico de envolvimento ganglionar ^[52].

Tumores com metastização à distância (T1-4, N0-3, M1)

O tratamento nos tumores com metastização à distância é considerado um tratamento

paliativo e deve ser acompanhado e delineado por uma equipa multidisciplinar. O tratamento tem como objectivo oferecer uma maneira do doente viver os seus últimos dias com a maior dignidade e o menor sofrimento possíveis ^[53].

Em casos de dor, dificuldades respiratórias e hemorragias, a cirurgia de redução tumoral pode estar indicada. Contudo, ressecções extensas normalmente não oferecem maior benefício que cirurgias mais focalizadas para além de estarem associadas a uma potencial maior morbilidade pelo que raramente estão indicadas.

A RT de curta duração pode ter um papel importante no controlo da dor local e no controlo da dor derivada de metástases ósseas. Podem ainda ser associados bifosfonatos na dor óssea. A quimioterapia deve ser usada com precaução uma vez que, apesar de se ter demonstrado a melhoria dos sintomas com o seu uso isolado ou em associação com a RT, existe uma importante toxicidade associada e muitos efeitos adversos. Os analgésicos devem também ser usados no controlo da dor, respeitando a escalada analgésica da OMS (Anexo 3, quadro 6).

Quando existe compromisso da via aérea deve ser considerada uma traqueostomia, apesar de tal poder ser evitado por vezes usando técnicas cirúrgicas, como já foi referido.

A obstipação desenvolve-se em cerca de metade dos doentes com tumores em fase terminal e é comum durante os tratamentos. Ocorre principalmente por desidratação, redução da actividade física e uso de fármacos obstipantes (como os opióides). Numa primeira instância, devem ser usados agentes laxantes (como bisacodil e sena) e amaciadores (como lactulose e hidróxido de magnésio). Contudo, em casos mais avançados pode desenvolver-se uma pseudo-obstrução intestinal com necessidade do uso de enemas e supositórios.

A xerostomia é comum e surge muitas vezes associada à incapacidade de deglutir. No caso deste sinal estar presente devem ser usados fármacos antimuscarínicos, sendo os mais usados a escopolamina, a hioscina butilbromida e o glicopirrónio.

Para doentes em fase terminal a ressuscitação cardiopulmonar é imprudente e inadequada. Contudo, a decisão acerca das medidas de ressuscitação deve ser discutida com a família e apoio psicológico deve ser oferecido ao doente em todas as fases do processo ^[54].

Imunoterapia

O cetuximab é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga ao domínio extracelular do EGFR, sendo o complexo internalizado e degradado o que leva a uma diminuição da expressão do receptor pelas células. Isto é importante nos tumores da laringe porque a maioria destes tumores sobreexpressa EGFR sendo tal associado a um comportamento tumoral mais agressivo e a piores resultados terapêuticos ^[55].

Foram feitos estudos para perceber se a incorporação de imunoterapia no tratamento dos tumores da laringe seria benéfica tal como se verifica noutros tumores (por exemplo, no carcinoma colo-rectal). Verificou-se que em tumores localmente avançados, a adição de cetuximab à RT aumentou a sobrevida global aos 2, 3 e 5 anos e permitiu um melhor controlo da doença quando comparada esta estratégia terapêutica à RT isolada. Para além disso também se verificou um benefício ligeiro em relação à preservação de órgão ^[55, 56].

Um dos efeitos adversos mais comuns deste tratamento é o rash acneiforme havendo no entanto um estudo que demonstrou que quanto pior o rash melhor a sobrevida após o tratamento uma vez o mesmo é associado a uma melhor resposta à terapêutica e a uma redução da metastização à distância associada ^[57, 58].

Por tudo isto, a imunoterapia é actualmente considerada um tratamento a ponderar em casos de tumores localmente avançados e com metastização à distância.

Técnicas cirúrgicas

Corpectomia

A corpectomia está indicada em tumores glóticos T1a. Com esta técnica remove-se parcialmente a corda vocal, com remoção parcial do músculo tireoaritnoideio, ou

totalmente a corda vocal, com remoção total dos tecidos desde a comissura anterior ^[13].

Laringofissura com Cordectomy

A laringofissura com cordectomy está indicada em tumores glóticos em que haja preservação da mobilidade das cordas vocais e que envolvam a corda vocal sem invasão da comissura anterior ou que envolvam a apófise vocal da cartilagem aritnoideia, sem acometimento da região infraglótica. A incisão pode ser vertical (desde o plano do osso hióide até ao da fúrcula esternal) ou horizontal (no plano do terço médio da cartilagem tiroideia). Para além da remoção da corda vocal, é feita uma traqueostomia ^[13].

Laryngectomy Frontal

A laryngectomy frontal está indicada em tumores glóticos da comissura anterior T1b. Com esta técnica, remove-se o terço anterior das pregas vocais e o ângulo da cartilagem tiroideia ^[13].

Laryngectomy Fronto-Lateral

A laryngectomy fronto-lateral clássica está indicada em tumores glóticos da corda vocal T1b ou T2 que atingem ou ultrapassam a comissura anterior sem, no entanto, afectar mais do que o terço anterior da corda vocal contralateral e em tumores da corda vocal com invasão ligeira da região infraglótica anterior, sempre desde que não haja invasão da cartilagem tiroideia. Com esta técnica são excisados a corda vocal, o ventrículo e a prega vestibular do lado afectados na totalidade, a corda vocal, o ventrículo e a prega vestibular contralaterais no seu terço anterior e a comissura anterior; a utilização de retalhos para reconstrução tem sido aperfeiçoada para permitir a manutenção de uma qualidade fonatória satisfatória e diminuir o risco de estenoses.

A laryngectomy fronto-lateral alargada está indicada em tumores glóticos da corda

vocal T2 que se propagam posteriormente e atingem ou ultrapassam a apófise vocal da cartilagem aritnoideia, sem invasão da comissura posterior e em tumores transglóticos com menos do que 2cm de diâmetro que não apresentem fixação das cordas vocais ou extensão para a região infraglótica. As linhas de ressecção passam superiormente pelas pregas vestibulares, inferiormente pelo bordo superior da cartilagem cricoideia, anteriormente pela comissura anterior e a posteriormente pela cartilagem aritnoideia ^[13].

Hemilaryngectomy

A hemilaryngectomy está indicada em tumores glóticos T2 e T3 que atingem o pericôndrio interno, sem comprometimento do espaço pré-epiglótico. Com esta técnica é removida uma das lâminas da cartilagem tiroideia apesar de não se remover a parte correspondente da cartilagem cricoideia e são removidos os tecidos até à mucosa do seio piriforme ^[13].

Laryngectomy supraglótica

A laryngectomy supraglótica está indicada em tumores glóticos T1 e T2. Esta técnica permite a ressecção de toda a supraglote, incluindo a epiglote, a gordura pré-epiglótica, as pregas ventriculares e a parte supraglótica da cartilagem tiroideia ^[37].

Laryngectomy Parcial Supracricoides

A laryngectomy parcial supracricoides está indicada em tumores supraglóticos T1-T3 com fixação de uma das cordas vocais mas sem fixação da cartilagem aritnoideia, com infiltração limitada da gordura pré-epiglótica e com erosão limitada da cartilagem aritnoideia, em tumores supraglóticos T4 com invasão limitada à tiróide, ou em tumores glóticos da comissura anterior T1b a T3 ^[59], sem extensão à cartilagem cricoideia,

invasão interarritnoideia ou comprometimento do osso hióide. A incisão é feita acima do arco da cartilagem cricoideia e são removidas todas as estruturas acima desse plano, com conservação de pelo menos uma das cartilagens aritnoideias e osso hióide ^[43].

Laringectomia Subtotal

A laringectomia subtotal está indicada em tumores supraglóticos com extensão glótica mas apenas comprometimento unilateral da cartilagem aritnoideia e do ventrículo e em alguns tumores glóticos com fixação das cordas vocais desde que não exista extensão abaixo do anel da cartilagem cricoideia. Com esta técnica, há preservação de uma das cartilagens aritnoideias para posterior fonação por fístula traqueoesofágica ^[13].

Laringectomia Total

A laringectomia total está indicada nos tumores supraglóticos, glóticos e infraglóticos T3 e T4 que não preencham os critérios para as técnicas cirúrgicas já descritas. Para esta técnica deve ser feita uma traqueostomia previamente ^[13, 45, 49].

Efeitos adversos dos tratamentos

Apesar dos efeitos benéficos e do potencial de cura das terapêuticas apresentadas, tal como todos os tratamentos também estes apresentam efeitos adversos.

A laringectomia pode levar ao desenvolvimento de fístulas ou estenoses parafaríngeas, que se podem associar a dificuldades respiratórias. Se houver lesão das glândulas tireoideia e paratiroideias durante o procedimento pode haver desenvolvimento de hipotireoidismo e hipoparatiroidismo com hipocalcémia, respectivamente. No caso da laringectomia parcial pode haver paralisia da corda vocal remanescente com problemas

de fonação associados. Na dissecação cervical pode ocorrer ruptura de vasos importantes, como a artéria carótida interna. Para além disto, relacionado com o procedimento cirúrgico, pode ainda haver infecção da incisão operatória, coagulopatia e complicações anestésicas ^[60].

A RT tem como possíveis complicações agudas a mucosite orofaríngea, a disgeusia, a dor periodontal, as infecções da cavidade oral trismo, as cáries dentárias, a má-nutrição, a osteoradionecrose, a fibrose tecidual, disfagia e a xerostomia. Estas complicações surgem cerca de uma a duas semanas após o início do tratamento e podem tornar-se crónicas. Para além destas complicações pode também desenvolver-se lesão cerebral que se pode associar a alterações da personalidade, perdas de memória e surdez ^[34, 60]. A imunoterapia associada à RT apresenta como efeitos adversos a mucosite, estomatite, perda de peso, anorexia, disfagia e astenia, sendo tais efeitos reportados numa ligeira maior percentagem de casos do que quando a terapêutica consiste em RT isolada. A imunoterapia associa-se também muito frequentemente a rash acneiforme, já discutido previamente ^[57, 58].

A QT pode levar a alopecia, neuropatia, surdez, infecções estomatológicas, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, hemorragias, astenia e citopénias. Os efeitos adversos dependem da dosagem e princípio activo usados ^[60].

Recorrência tumoral após tratamento

Os tumores da laringe podem recorrer localmente (com taxas de sobrevivência a 5 anos de aproximadamente 62%^[61]-67%^[62]), regionalmente (com taxas de sobrevivência a 5 anos de aproximadamente 52%^{5f}-56%^[62]) e à distância (com taxas de sobrevivência de aproximadamente 0% ^[61]).

São factores negativamente relacionados com a sobrevivência a 5 anos em caso de recorrência idade superior ou igual a 60 anos, valor de UMA superior ou igual a 30 (UMA= número de cigarros fumados por dia / 20 x número de anos de tabagismo), baixo grau de diferenciação tumoral (Anexo 4, quadro 7), tumor inicial T3 ou T4,

estadio III ou IV, NL positivos no início da doença, período livre de doença inferior a 12 meses e não elegibilidade para tratamento cirúrgico ^[61].

Aquando da recorrência de tumores tratados com técnicas conservadoras de órgão, o tratamento cirúrgico é, por norma, o tratamento a adoptar ^[63].

Em casos de tumores em estadios iniciais é possível realizar cirurgia conservadora de órgão em aproximadamente um terço dos casos, quer recorrendo à ressecção endoscópica quer fazendo uma laringectomia parcial. A ressecção endoscópica tem vindo a ganhar popularidade porque tem resultados semelhantes com menos morbilidade associada ^[63, 64]. Em casos em que as opções de conservação não sejam potencialmente curativas opta-se pela laringectomia total, tal como acontece nos casos de tumores em estadios avançados onde esta é a opção de primeira linha.

Reconstrução da capacidade vocal após laringectomia

A reconstrução e reabilitação vocais são muito importantes na restauração da qualidade de vida em doentes submetidos a laringectomias, principalmente se totais, existindo opções cirúrgicas e não cirúrgicas para este efeito.

Dentro das opções não cirúrgicas incluem-se a electrolaringe, a laringe pneumática artificial e a fala esofágica. A electrolaringe pode ser de dois tipos: o primeiro consiste num aparelho que é colocado externamente na laringe e que, após exercer pressão num botão, transmite um som vibratório à faringe que é depois transformado em palavras e sons com os lábios, dentes e língua (figura 6); o segundo consiste num aparelho que transmite directamente o som à boca através de um pequeno tubo, sendo as palavras e sons produzidos da mesma maneira. A laringe pneumática artificial é o método mais simples e barato de reconstrução fonatória e permite a entoação vocal, ao contrário do que acontece com a electrolaringe. Consiste num dispositivo que tem uma das terminações localizada na traqueostomia sendo que daí passa o ar em direcção a uma membrana que produz vibrações e que se encontra na boca, sendo que a articulação das

palavras pelas estruturas orais permite a fala (figura 7). A fala esofágica não utiliza aparelhos mas exige treino intenso. Com esta técnica, o doente aprisiona ar no estômago e esófago inferior e depois expelle-o para a parte superior do esófago e faringe onde são criadas vibrações das paredes e é produzido som que é articulado na boca. Como o ar tem de ser colectado para ser possível a fonação, este método permite um período de fala consecutiva relativamente curto ^[7].

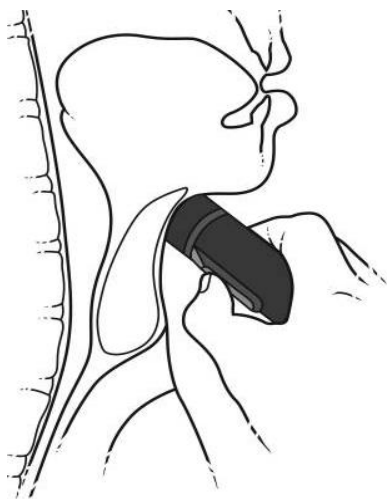


Figura 6 ^[7]

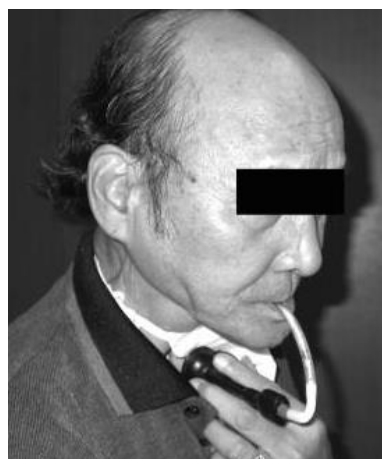


Figura 7 ^[7]

Dentro das opções cirúrgicas encontra-se a neoglote e a prótese traqueoesofágica. A neoglote consiste na construção de uma nova glote através da sutura da mucosa faríngea à porção superior da traqueia com criação de um estoma mucoso e também na execução de uma fístula entre o esófago e a traqueia. Esta técnica apresenta altas taxas de regurgitação alimentar do esófago para a traqueia, porque não é criado um sistema de válvula de um sentido, e é comum o encerramento da fístula; por estes motivos, é uma técnica já muito raramente usada nos dias de hoje. A prótese traqueoesofágica pressupõe a criação de um estoma traqueal e uma fístula entre a traqueia e o esófago com inserção de uma prótese valvular de um sentido. Para falar, o doente oclui o estoma com o dedo e o ar da traqueia é conduzido ao esófago e faringe criando som que é transferido à cavidade oral onde é produzida a fala. Como existe uma válvula de um sentido não se cria o problema de regurgitação esófago-traqueal. Há também próteses com as quais não é preciso oclusão manual do estoma ^[7, 65].

Existe um grande interesse na possibilidade de transplantação faríngea em doentes oncológicos uma vez que se argumenta que tal tem resultados excelentes em termos de produção vocal ^[66]. Contudo, e apesar deste procedimento já ser realizado noutros contextos, como por exemplo no trauma laríngeo, a sua aplicação a casos tumorais ainda não está disseminada devido a dificuldades técnicas relacionadas com ligações anastomóticas dos vasos e nervos e a problemas de imunogenicidade ^[67].

Tratamento dos tumores da laringe em Portugal

O protocolo de actuação perante um tumor da laringe em Portugal encontra-se regulamentado pela NOC 016/2015 ^[2], salvaguardando-se, no entanto, que as decisões terapêuticas devem ser adaptadas ao doente em questão e tomadas em reunião multidisciplinar com pelo menos um médico otorrinolaringologista com experiência em oncologia, um oncologista e um radioncologista.

Preconiza-se a realização de diferentes abordagens consoante o estadio do tumor em causa, estando as mesmas descritas no quadro 3. Estas recomendações estão em linha com os estudos que têm sido feitos e com o que foi apresentado previamente, apresentando diferentes níveis de evidência e graus de recomendação (Anexo 5, quadro 8) ^[5].

| <i>Tratamento dos Tumores da Laringe</i> | |
|--|---------------------|
| <i>Tis</i> | |
| 1ª opção: Cirurgia endoscópica ou RT | <i>(NE B, GR I)</i> |
| <i>T1-T3 (sem limitação da mobilidade da corda vocal), N0, M0</i> | |
| 1ª opção: Cirurgia endoscópica ou aberta (Laringectomia parcial) ou RT | <i>(NE B, GR I)</i> |

| | |
|--|-----------------------|
| <i>T1-T3 (sem limitação da mobilidade da corda vocal), N0, M0</i> | |
| 1ª opção: Cirurgia endoscópica ou aberta (Laringectomia parcial) ou RT | <i>(NE B, GR I)</i> |
| <i>T3 (com limitação da mobilidade da corda vocal), N0, M0 ou T3, N1, M0</i> | |
| 1ª opção: RT-QT. | <i>(NE A, GR I)</i> |
| 2ª opção: Cirurgia (Laringectomia total)- em doentes sem comorbilidades significativas ou por opção do doente. | <i>(NE B, GR I)</i> |
| 3ª opção: RT isolada- em doentes com comorbilidades significativas ou por opção do doente. | <i>(NE A, GRI)</i> |
| 4ª opção: QT neoadjuvante/de indução seguida de: a) RT se resposta completa; b) RT-QT se resposta parcial; c) Cirurgia se progressão da doença. | <i>(NE A, GR III)</i> |
| <i>T3, N2-N3</i> | |
| 1ª opção: RT-QT ou Cirurgia (laringectomia total) | <i>(NE B, GR I)</i> |
| 2ª opção: QT neoadjuvante/de indução seguida de: a) RT se resposta completa; b) RT-QT se resposta parcial; c) Cirurgia se progressão da doença. | <i>(NE A, GR IIb)</i> |
| <i>T4a, N0-N3, M0</i> | |

| | |
|---|---|
| <p>1ª opção: Cirurgia (laringectomia total)</p> <p>2ª opção: RT-QT</p> <p>3ª opção: QT neoadjuvante/de indução seguida de: a) RT se resposta completa; b) RT-QT se resposta parcial; c) Cirurgia se progressão da doença.</p> <p>4ª opção: RT isolada- por opção do doente ou em doentes sem condições para tratamento sistémico.</p> | <p>(NE A, GR I)</p> <p>(NE B, GR IIa)</p> <p>(NE B, GR IIa)</p> <p>(NE B, GR IIa)</p> |
| <i>T4b, N0-N3, M0</i> | |
| <p><u>GD 0-1</u></p> <p>1ª opção: RT-QT</p> <p>2ª opção: QT de indução seguida de RT ou RT-QT</p> <p><u>GD 2</u></p> <p>1ª opção: RT isolada</p> <p><u>GD 3</u></p> <p>1ª opção: Tratamento paliativo podendo incluir cirurgia</p> | <p>(NE A, GR I)</p> <p>(NE A, GR IIb)</p> <p>(NE A, GR IIa)</p> <p>(NE A, GR IIa)</p> |
| <i>T1-T4, N0-N3, M1</i> | |

| | |
|--|----------------|
| <u>PS 0-1</u> | |
| 1ª opção: Poliquimioterapia + Cetuximab | (NE B, GR I) |
| 2ª opção: Poliquimioterapia isolada | (NE B, GR II) |
| <u>GD 2</u> | |
| 1ª opção: QT com agente único | (NE B, GR IIa) |
| <u>GD 3</u> | |
| 1ª opção: Tratamento paliativo sintomático | (NE B, GR IIa) |

Quadro 3^[2]

Conclusão

Os tumores da laringe são tumores complexos tanto pelas características anatómicas e biológicas dos mesmos como pelas funções fisiológicas realizadas pela laringe. Como tal, também a sua abordagem terapêutica é difícil e desafiante.

Apesar de haver várias modalidades terapêuticas, são poucas as situações em que um tratamento se encontra estabelecido como sendo o mais eficaz e com menos morbidade associada. Assim, e apesar da existência de protocolos de actuação, é necessária a adaptação dos tratamentos ao doente e ao tumor em questão, considerando várias variáveis.

Aceita-se que para tumores glóticos e supraglóticos em estadios iniciais se deve proceder a tratamentos passíveis de preservar o órgão, como a RT, ressecção tumoral ou laringectomia parcial, tendo em atenção que nos tumores supraglóticos está ainda indicado o tratamento cervical independentemente do estadiamento ganglionar ^[33, 35-37]. Enquanto para tumores em estadios iniciais os tratamentos são muitas vezes

conservadores com taxas de eficácia altas no controlo tumoral e sobrevida, em estadios mais avançados é controverso se essa é a melhor opção. Nestes tumores, para além de ser recomendada uma abordagem combinada de terapêuticas, com o uso de RT-QT, QT de indução seguida de RT e cirurgia seguida de RT, a laringectomia total é uma opção a considerar, associando-se ainda tratamento cervical em todos os tumores ^[35, 46, 47]. Os doentes submetidos a laringectomia total perdem uma capacidade importante, a capacidade fonatória. Numa tentativa de minimizar o impacto que esta cirurgia tem na vida dos doentes têm-se desenvolvido técnicas cirúrgicas e não cirúrgicas de restauração da voz de maneira a minimizar as consequências de uma doença que é por si só traumática ^[7]. Por serem mais raros, os tumores infraglóticos têm menos estudos associados pelo que geralmente as opções terapêuticas são semelhantes às dos outros tumores ^[50, 51].

Nos tumores com metastização à distância, o tratamento é paliativo, visando proporcionar um alívio do sofrimento e a maior dignidade possível nos últimos dias de vida ^[53].

Apesar dos avanços que ocorreram no último século em relação a estes tumores, o seu tratamento continua a não ser consensual em muitos aspectos e algumas das opções eficazes continuam a ser mutiladoras, trazendo uma grande morbidade a uma doença que é, só de si, já muito difícil. Contudo, na escolha da opção terapêutica a maior atenção deve ser dada ao bom resultado oncológico, mesmo que isso implique a perda de algumas funções importantes. Como a decisão terapêutica não é fácil, a mesma deve ser tomada sempre por equipas multidisciplinares tendo em atenção não só os aspectos tumorais como também o doente na sua integralidade.

Agradecimentos

Ao Dr. Marco Simão e ao Prof. Dr. Óscar Dias, por toda a paixão que têm por ORL e que me transmitiram e por toda a disponibilidade, paciência e acompanhamento ao longo do meu percurso na realização da tese.

Aos meus pais, por serem o meu porto seguro e a demonstração diária de afecto, carinho e força.

Ao meu irmão, por ser a minha companhia de uma vida e o meu maior cúmplice.

À família, por ser sinónimo de “casa”.

Ao Alexandre, por ser o sorriso dos dias bons, o abraço dos dias maus, e o amor de todos os dias.

À Soraia e à Fabiana, por me desafiarem todos os dias a ser mais e melhor e por terem sido as melhores companheiras de curso (e casa) que poderia ter pedido.

Ao Tiago, por ser o significado de amizade personificado numa pessoa só.

Aos amigos, os antigos e os novos, por nunca me deixarem esquecer que a beleza da vida está nos momentos que vivemos.

À FML, por me ter ensinado que ser médico não significa só ser doutor.

À Madeira e a Lisboa, por terem sido tão bem a minha casa fora de casa e por serem a minha saudade preferida.

Bibliografia

1. Amin MB, E.S., Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, *AJCC Cancer Staging Manual (8th edition)*. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer, 2017.
2. *Tratamento dos Tumores Malignos da Laringe e Hipofaringe*, in 016/2015, Direcção Geral de Saúde. 2015.
3. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*. *Circulation*, 2009. **120**(16): p. 1640-5.
4. Stjernsward, J., *WHO cancer pain relief programme*. *Cancer Surv*, 1988. **7**(1): p. 195-208.
5. *Recommendations for Guidelines Production*. Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology, 2010.
6. Netter, F.H., *Atlas of Human Anatomy*. 6 ed. 2014: Elsevier Saunders.
7. Chen, H.-C., et al., *Methods of voice reconstruction*. *Seminars in plastic surgery*, 2010. **24**(2): p. 227-232.
8. Fitzmaurice, C., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*. *JAMA Oncol*, 2017. **3**(4): p. 524-548.
9. Koirala, K., *Epidemiological Study of Laryngeal Carcinoma in Western Nepal*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. **16**(15): p. 6541-4.
10. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, *Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990*. *Int J Cancer*, 1999. **80**(6): p. 827-41.
11. Franceschi, S., et al., *Smoking and drinking in relation to cancers of the oral*

- cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res*, 1990. **50**(20): p. 6502-7.
12. Markou, K., et al., *Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature*. Hippokratia, 2013. **17**(4): p. 313-8.
 13. Fried, M.P., *The Larynx: A Multidisciplinary Approach*. 2 ed. 1996: Patterson, Anne S. 661.
 14. Ballenger, J.J. and J.B. Snow, *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery*. 2003: Pmpha-usa.
 15. Ciolofan, M.S., et al., *Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer*. *Curr Health Sci J*, 2017. **43**(4): p. 367-375.
 16. Marioni, G., et al., *Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma*. *Cancer Treatment Reviews*, 2006. **32**(7): p. 504-515.
 17. Ana Sofia, M., et al., *Estadiamento clínico vs. Patológico em tumores da Laringe*. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*, 2016. **54**(1).
 18. Moore, K.L., A.F. Dalley, and A.M.R. Agur, *Moore- Anatomia Orientada para a Clínica*, G. Koogan, Editor. 2014. p. 1010-1018.
 19. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. E359-86.
 20. Rudolph, E., et al., *Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011. **268**(2): p. 165-79.
 21. Kim, S.-Y., K.-d. Han, and Y.-H. Joo, *Metabolic Syndrome and Incidence of Laryngeal Cancer: A Nationwide Cohort Study*. *Scientific Reports*, 2019. **9**(1): p. 667.
 22. Muscat, J.E. and E.L. Wynder, *Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer*. *Cancer*, 1992. **69**(9): p. 2244-51.
 23. Maier, H. and M. Tisch, *Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study*. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1997. **527**: p. 160-4.
 24. Tiago Francisco da Cunha, C. and C. Eduardo, *Carcinoma da laringe – 7 anos de experiência num hospital central*. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia*

- e Cirurgia Cérvico-Facial, 2017. **54**(4).
25. Gale, N., et al., *Laryngeal squamous intraepithelial lesions: An updated review on etiology, classification, molecular changes, and treatment*. Vol. 23. 2016. 84-91.
 26. Ciolofan, M.S., et al., *Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer*. Current health sciences journal, 2017. **43**(4): p. 367-375.
 27. Tavares, S., et al., *Tumores malignos da cabeça e pescoço - Experiência institucional com 2 anos de seguimento*. Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, 2015. **53**(3).
 28. Nakayama, M. and J.H. Brandenburg, *Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. **119**(9): p. 950-7.
 29. Foucher, M., et al., *Pre- and posttherapeutic staging of laryngeal carcinoma involving anterior commissure: review of 127 cases*. ISRN Otolaryngol, 2012. **2012**: p. 363148.
 30. Becker, M., et al., *Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging*. Radiology, 2008. **249**(2): p. 551-9.
 31. Pentenero, M., et al., *Accuracy of 18F-FDG-PET/CT for staging of oral squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2008. **30**(11): p. 1488-96.
 32. Assimakopoulos, D., G. Patrikakos, and J. Lascaratos, *Highlights in the Evolution of Diagnosis and Treatment of Laryngeal Cancer*. The Laryngoscope, 2003. **113**(3): p. 557-562.
 33. Silver, C.E., et al., *Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2009. **266**(9): p. 1333-52.
 34. Devi, S. and N. Singh, *Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer*. National journal of maxillofacial surgery, 2014. **5**(2): p. 117-125.
 35. Forastiere, A.A., et al., *Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update*. J Clin Oncol, 2018. **36**(11): p. 1143-1169.
 36. Mendenhall, W.M., et al., *Management of T1-T2 glottic carcinomas*. Cancer,
-

2004. **100**(9): p. 1786-92.
37. Bhattacharyya, T. and C.T. Kainickal, *Current Status of Organ Preservation in Carcinoma Larynx*. World journal of oncology, 2018. **9**(2): p. 39-45.
38. Aaltonen, L.M., et al., *Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014. **90**(2): p. 255-60.
39. Rucci, L., et al., *Risk factors and prognosis of anterior commissure versus posterior commissure T1-T2 glottic cancer*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2003. **112**(3): p. 223-9.
40. Laccourreye, O., et al., *Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for "early" glottic carcinoma classified as T1-T2N0 invading the anterior commissure*. Am J Otolaryngol, 1997. **18**(6): p. 385-90.
41. Graça Caminha Vidal, M.d., et al., *Prognostic factors in the treatment of squamous cell carcinoma of the larynx: partial surgery x radical surgery*. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (English Edition), 2007. **73**(6): p. 816-825.
42. Thomas, J.V., et al., *Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **120**(3): p. 264-8.
43. Schwaab, G., et al., *Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy as first treatment procedure for supraglottic carcinoma: Institut Gustave-Roussy experience (146 cases, 1974-1997)*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2001. **258**(5): p. 246-9.
44. Wolf, G.T., et al., *Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med, 1991. **324**(24): p. 1685-90.
45. Calvas, O.I.J., et al., *Oncological results of surgical treatment versus organ-function preservation in larynx and hypopharynx cancer*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2017. **63**(12): p. 1082-1089.
46. Forastiere, A.A., et al., *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med, 2003. **349**(22): p. 2091-8.
47. Forastiere, A.A., et al., *Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three*
-

- nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol, 2013. 31(7): p. 845-52.*
48. Jun, H.J., et al., *ERCC1 expression as a predictive marker of squamous cell carcinoma of the head and neck treated with cisplatin-based concurrent chemoradiation. Br J Cancer, 2008. 99(1): p. 167-72.*
 49. Agra, I.M., et al., *Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy. Head Neck, 2012. 34(5): p. 727-35.*
 50. *Treatments for carcinoma of the subglottis, Canadian Cancer Society [cited 2019 2nd April]; Available from: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/laryngeal/treatment/subglottis/?region=mb>.*
 51. Yang, L., et al., *[Treatments and outcomes of 10 cases of subglottic cancer and literature review]. Ai Zheng, 2007. 26(3): p. 325-8.*
 52. Jones, T.M., et al., *Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. The Journal of laryngology and otology, 2016. 130(S2): p. S75-S82.*
 53. Sesterhenn, A.M., et al., *End-of-life care for terminal head and neck cancer patients. Cancer Nurs, 2008. 31(2): p. E40-6.*
 54. Cocks, H., et al., *Palliative and supportive care in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of laryngology and otology, 2016. 130(S2): p. S198-S207.*
 55. Bonner, J.A., et al., *Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. Journal of Clinical Oncology, 2004. 22(14_suppl): p. 5507-5507.*
 56. Bonner, J.A., et al., *Improved preservation of larynx with the addition of cetuximab to radiation for cancers of the larynx and hypopharynx. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(16_suppl): p. 5533-5533.*
 57. Bonner, J., et al., *Cetuximab and Radiotherapy in Laryngeal Preservation for Cancers of the Larynx and Hypopharynx: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery, 2016. 142(9): p. 842-849.*
 58. Bar-Ad, V., et al., *Correlation Between the Severity of Cetuximab-Induced Skin*

- Rash and Clinical Outcome for Head and Neck Cancer Patients: The RTOG Experience.* International journal of radiation oncology, biology, physics, 2016. **95**(5): p. 1346-1354.
59. Wen, W.P., et al., *Supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy: a treatment for anterior vocal commissure laryngeal squamous carcinoma.* Head Neck, 2013. **35**(3): p. 311-5.
 60. *Laryngeal and Hypopharyngeal Cancer: Treatment Options.*, American Society of Clinical Oncology, 2016 [cited 2019 30th March]; Available from: www.cancer.net/cancer-types/laryngeal-and-hypopharyngeal-cancer/treatment-options.
 61. Li, P., et al., *Treatment and predictive factors in patients with recurrent laryngeal carcinoma: A retrospective study.* Oncol Lett, 2015. **10**(5): p. 3145-3152.
 62. Brenner, B., et al., *Prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma.* Head Neck, 2001. **23**(7): p. 531-5.
 63. Agra, I.M.G., et al., *Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy.* Head & Neck, 2012. **34**(5): p. 727-735.
 64. Weiss, B.G., et al., *Transoral laser microsurgery or total laryngectomy for recurrent squamous cell carcinoma of the larynx: Retrospective analysis of 199 cases.* Head & Neck, 2017. **39**(6): p. 1166-1176.
 65. Chen, H.C., Y.B. Tang, and M.H. Chang, *Reconstruction of the voice after laryngectomy.* Clinics in plastic surgery, 2001. **28**(2): p. 389-402.
 66. Birchall, M.A., et al., *Laryngeal transplantation in 2005: a review.* Am J Transplant, 2006. **6**(1): p. 20-6.
 67. Reynolds, C.C., et al., *Risk acceptance in laryngeal transplantation.* Laryngoscope, 2006. **116**(10): p. 1770-5.

Anexos

Anexo 1

| <i>Síndrome metabólico</i> | |
|--|--|
| <i>Para o diagnóstico é necessária a presença de três dos seguintes:</i> | |
| Glicose em jejum (aumentada) | Superior ou igual a 100 mg/dl ou uso de terapêutica direccionada |
| Pressão arterial (aumentada) | Sistólica superior ou igual a 130 mmHg ou Diastólica superior ou igual a 85 mmHg ou uso de terapêutica direccionada |
| Triglicerídeos (aumentados) | Superior ou igual a 150 mg/dl ou uso de terapêutica direccionada |
| Colesterol HDL (diminuído) | Inferior a 40 mg/dl no sexo masculino ou inferior a 50 mg/dl no sexo feminino |
| Perímetro abdominal (aumentado) | Variável em função da população e país. Para indivíduos de origem europeia é considerado se superior ou igual a 94 ou 102 cm no sexo masculino ou superior ou igual a 80 ou 88 cm no sexo feminino. |

Quadro 4 ^[3]

Anexo 2

| <i>Tempos de classificação pelo sistema TNM</i> | |
|--|---|
| cTNM ou TNM | <u>Classificação clínica.</u> Usada para todos os doentes com cancro identificado antes do tratamento. Composta por informação de diagnóstico, até ao primeiro tratamento, incluindo história clínica, exame objectivo, imagiologia, endoscopia, biópsia do tumor primário, biópsia ou excisão de um nódulo regional único ou nódulo sentinela, biópsia de metástases distantes, exploração cirúrgica sem ressecção e outros exames relevantes. |

| | |
|--------------|---|
| pTNM | <u>Classificação patológica</u> . Usada em pacientes nos quais a cirurgia é a primeira terapêutica definitiva. Composta por informação usada na classificação clínica combinada com achados cirúrgicos e revisão patológica das amostras obtidas. |
| ycTNM | <u>Classificação clínica pós-terapêutica</u> . Usada após terapia sistêmica primária ou RT ou após terapia neoadjuvante e antes da cirurgia planeada. |
| ypTNM | <u>Classificação patológica pós-terapêutica</u> . Usada após terapia neoadjuvante e cirurgia planeada. |
| rTNM | <u>Classificação de recorrência ou re-tratamento</u> . Usada aquando da recorrência ou progressão da doença até o tratamento ser iniciado. |
| aTNM | <u>Classificação de autópsia</u> . Usada para cânceros não conhecidos e não suspeitados antes da morte e descobertos como achado acidental na autópsia. |

Quadro 5^[1]

Anexo 3

| Escalada analgésica | |
|----------------------------|---|
| 1º degrau | Paracetamol ± AINE ± Adjuvante |
| 2º degrau | Opióide fraco (codeína ou tramadol) + Fármacos do degrau 1 |
| 3º degrau | Opióide forte (em substituição do opióide fraco) + Fármacos do degrau 1 |

Quadro 6^[4]

Anexo 4

| Graus de diferenciação nos tumores da laringe | |
|--|----------------------------------|
| GX | O grau não pode ser avaliado |
| G1 | Tumor bem diferenciado |
| G2 | Tumor moderadamente diferenciado |
| G3 | Tumor pouco diferenciado |

Quadro 6^[1]

Anexo 5

| <i>Graus de recomendação</i> | |
|-------------------------------------|---|
| Grau I | Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz. |
| Grau II | Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento. |
| | A Evidências/Opiniões maioritariamente a favor da utilidade/eficácia. |
| | B Utilidade/Eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião. |
| Grau III | Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial. |
| <i>Níveis de evidência</i> | |
| Nível A | Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises. |
| Nível B | Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados. |
| Nível C | Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos |

Quadro 7^[5]